



# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

EPO - DG 1

*Ufficio G2*

21.02.2005

102

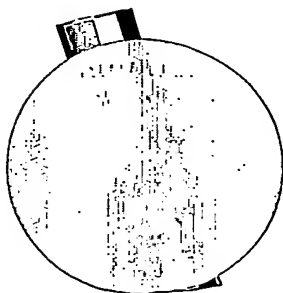


**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 001994.**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre ISTANZA di ANNOTAZIONE depositata con verbale MI-V 0917 del 16.03.2004  
(pag.1) presso la C.C.I.A.A. di MILANO..

Roma li.....21 SET. 2005



IL FUNZIONARIO

.....Giampietro Carlotta  
*Giampietro Carlotta*

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **ADORKEM TECHNOLOGY SPA**  
 Residenza **Piazza della Repubblica, 28 (MILANO)** codice \_\_\_\_\_  
 2) Denominazione \_\_\_\_\_  
 Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **PISTOLESI Roberto ed altri** cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza **DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL**  
 via **Galleria San Babila** n. **4 C** città **MILANO** cap **20122** (prov) **MI**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI FLUDARABINA FOSFATO.**

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **COTTICELLI Giovanni** 3) \_\_\_\_\_  
 2) **VERZOLA Barbara** 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_  
 2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ **PROV** n. pag. **109** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
 Doc. 2) ☒ **PROV** n. tav. **1/1** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
 Doc. 3) ☒ **RIS** ~~documenti di priorità con traduzione in italiano~~ **Dich. Sost.** .....  
 Doc. 4) ☒ **RIS** designazione inventore .....  
 Doc. 5) ☒ **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 6) ☒ **RIS** autorizzazione o atto di cessione .....  
 Doc. 7) ☒ nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro **=Centosessantadue/69=** obbligatorio

COMPILATO IL **15/10/2003** FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) **p.p. ADORKEM TECHNOLOGY SPA**

CONTINUA SI/NO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO** **MILANO** codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA **MI2003A 001994** Reg. A.

L'anno **DUEMILATRE** il giorno **QUINDICI** del mese di **OTTOBRE**

Il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda redatta da \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

**M. CORTONESI**

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003/001994

REG. A

DATA DI DEPOSITO

15/10/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

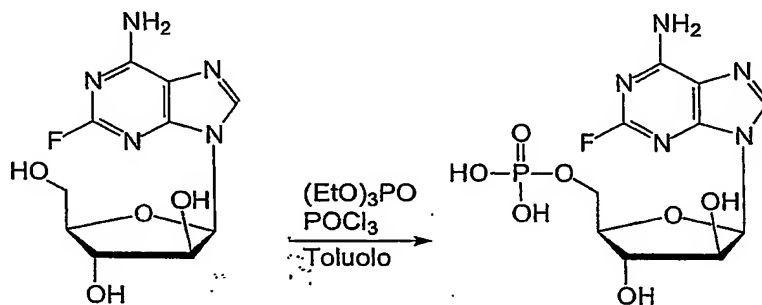
/ /

## D. TITOLO

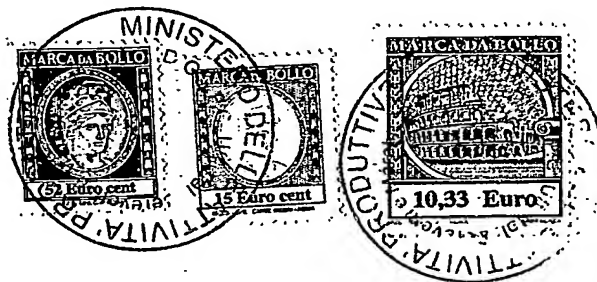
PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI FLUDARABINA FOSFATO

## L. RIASSUNTO

Si descrive un procedimento per la preparazione della 9-beta-D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina-5'-fosfato a partire dalla 9-beta-D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina per reazione con una miscela costituita da trietilfosfato e fosforo ossicloruro e secondo un work-up che prevede l'utilizzo di toluolo.



## M. DISEGNO



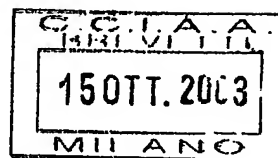
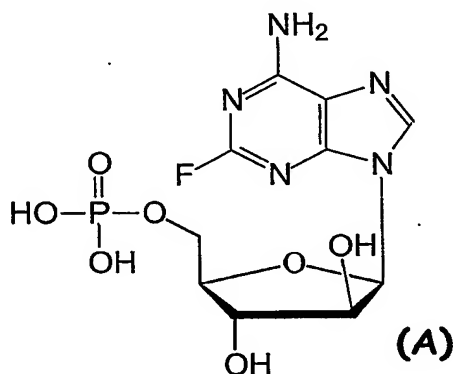
Rf

Descrizione dell'invenzione industriale a nome Adorkem Technology Spa  
con sede a Milano

\*\*\*\*\*

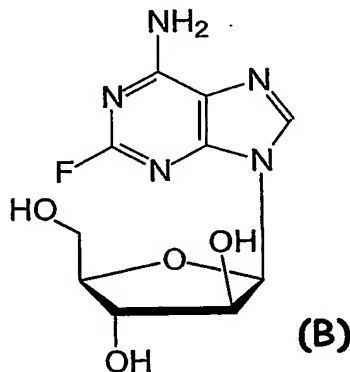
La presente invenzione concerne un procedimento per la preparazione della  
9-beta-D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina-5'-fosfato.

Il suddetto composto (noto con la sua Denominazione Comune  
Internazionale come: "fludarabina fosfato"), rappresentato dalla formula  
(A):



MI 2003A001994

è un profarmaco della 9-beta-D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina (noto con  
la sua Denominazione Comune Internazionale come: "fludarabina")  
rappresentato dalla formula (B), che è utilizzata come agente anticancro.



(B)

## STATO DELL'ARTE

La preparazione della fludarabina fosfato è stata descritta in diversi brevetti, che partono tutti dalla fludarabina.

Il documento US 4,357,324 descrive un metodo di fosforilazione con fosforo ossicloruro e trimetilfosfato a 0°C; idrolisi con acqua, formazione del sale sodico e successiva conversione di quest'ultimo nell'acido libero.

Le rese ottenibili con il procedimento descritto in questo brevetto sono modeste e difficilmente riproducibili su scala industriale. Il procedimento, peraltro si avvale dell'impiego di idrossilammina (in fase di estrazione), ovvero di un composto potenzialmente esplosivo e quindi di non agevole utilizzo su larga scala.

Il documento US 5,110,919 descrive un metodo di fosforilazione che prevede l'uso di fosforo ossicloruro e trimetilfosfato a 0°C. Il work-up consiste nell'aggiungere acqua, metilene cloruro e lasciare in agitazione fino a che si ha separazione delle due fasi. A questo punto il metilene cloruro viene rimosso per decantazione ottenendo un residuo gommoso giallastro, che viene disciolto in acqua calda (50°C) e lasciato precipitare. Si ottiene un prodotto "grezzo", caratterizzato unicamente da un punto di decomposizione (200-205°C) e da una purezza in tlc. Si descrive il recupero di un secondo getto tramite passaggio su resina e ricristallizzazione del solido ottenuto da acqua.

Questo procedimento presenta lo svantaggio di utilizzare un solvente clorurato; esso si avvale inoltre di un'operazione di decantazione, che è difficilmente effettuabile a livello industriale, e porta alla formazione di un residuo gommoso che, sempre a livello industriale, può creare grossi

problemi di agitazione all'interno del reattore.

Il documento WO 92/00312 descrive un metodo di fosforilazione in condizioni anidre in cui da un lato la fludarabina di partenza viene seccata sotto vuoto, dall'altro il trimetilfosfato viene distillato (eliminando le frazioni di testa e di coda) al fine di garantire la massima anidrità al sistema. Questo procedimento presenta lo svantaggio di basarsi sull'impiego di reagenti e composti di partenza anidri.

#### DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Scopo della presente invenzione è quello di fornire un processo per la preparazione della fludarabina fosfato che sia esente dagli inconvenienti dei processi della tecnica nota.

L'invenzione è costituita da un processo per la preparazione della fludarabina fosfato in cui la fludarabina è fatta reagire sotto agitazione con un trialchilfosfato a bassa catena e fosforo ossicloruro ad una temperatura inferiore a  $-5^{\circ}\text{C}$ ; alla miscela così ottenuta, sempre operando ad una temperatura inferiore a  $-5^{\circ}\text{C}$ , viene quindi aggiunto sotto agitazione un solvente organico apolare aprotico con conseguente precipitazione del prodotto finale.

La fludarabina di partenza non deve essere necessariamente anidra e non deve essere preventivamente sottoposta ad operazioni di essiccamento sotto vuoto; nella migliore realizzazione dell'invenzione essa avrà un contenuto di acqua misurato secondo il metodo di Karl Fischer (K.F.) non superiore allo 0,5%.

Con l'espressione "trialchilfosfato a bassa catena" si intende un composto di formula  $(\text{RO})_3\text{PO}$ , dove R è un radicale alchilico avente da 1 a 4 atomi di

m

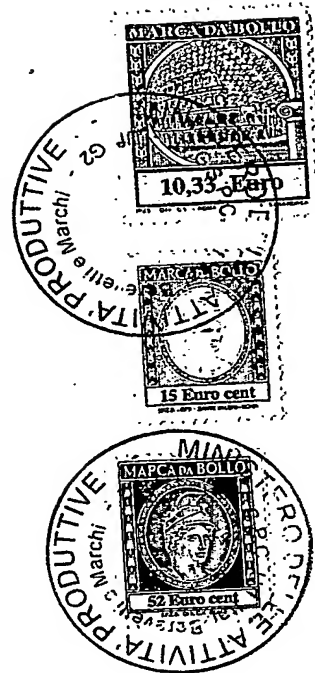
carbonio; i trialchilfosfati a bassa catena preferiti per gli scopi della presente invenzione sono trimetilfosfato e trietilfosfato, preferibilmente trietilfosfato. Il trialchilfosfato a bassa catena non necessita di alcuna distillazione preventiva, ma può essere usato nelle forme normalmente reperibili in commercio. Esso è preferibilmente utilizzato in quantità compresa tra 5 e 8 moli, più preferibilmente tra 6 e 7 moli per mole di fludarabina (6,8 nella migliore realizzazione) mentre il fosforo ossicloruro è preferibilmente utilizzato in quantità compresa tra 1 e 4 moli, più preferibilmente tra 2 e 3 moli per mole di fludarabina (2,4 nella migliore realizzazione).

La reazione è normalmente condotta ad una temperatura inferiore a  $-10^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente ad una temperatura compresa tra  $-10$  e  $-15^{\circ}\text{C}$ ; la durata della reazione è normalmente compresa tra 24 e 48 ore, a seconda della dimensione del reattore e della quantità dei reagenti.

Il solvente organico apolare aprotico è preferibilmente un solvente idrocarburico, ancora più preferibilmente toluene; esso viene utilizzato in quantità compresa tra 50 e 150 moli, preferibilmente in quantità compresa tra 100 e 110 moli per mole di fludarabina e viene preferibilmente gocciolato alla stessa temperatura della miscela di reazione.

Il solido così ottenuto viene semplicemente filtrato sotto vuoto, senza quindi inserire operazioni di decantazione che porterebbero inevitabilmente a perdite di prodotto e a difficoltà operative dal punto di vista industriale.

Il prodotto può essere sottoposto a una purificazione su resina (si utilizza preferibilmente una resina di tipo acido, quale ad esempio una resina DOWEX 50 X 8<sup>TM</sup>) al fine di ottenere un prodotto di qualità più elevata e,



eventualmente, ad una ricristallizzazione da acqua a caldo.

Nella migliore realizzazione dell'invenzione, la fludarabina di partenza è cristallizzata da EtOH, sospendendo la fludarabina in circa 10 volumi di EtOH; si scalda a riflusso (78°C) per circa 1h, quindi si raffredda a temperatura ambiente e si filtra, lavando il pannello con circa 1 volume di EtOH. Questa procedura permette, oltre all'eliminazione dell'acqua in eccesso (senza dover tuttavia ricorrere all'anidrifificazione sotto vuoto), anche di migliorare la qualità della fludarabina, il metodo, inoltre, non comporta grosse perdite di prodotto nelle acque madri.

Come si vedrà dagli esempi che seguono, operando secondo il processo della presente invenzione è possibile ottenere fludarabina fosfato con elevate rese e purezza, senza dover utilizzare sostanze anidre e/o solventi clorurati.

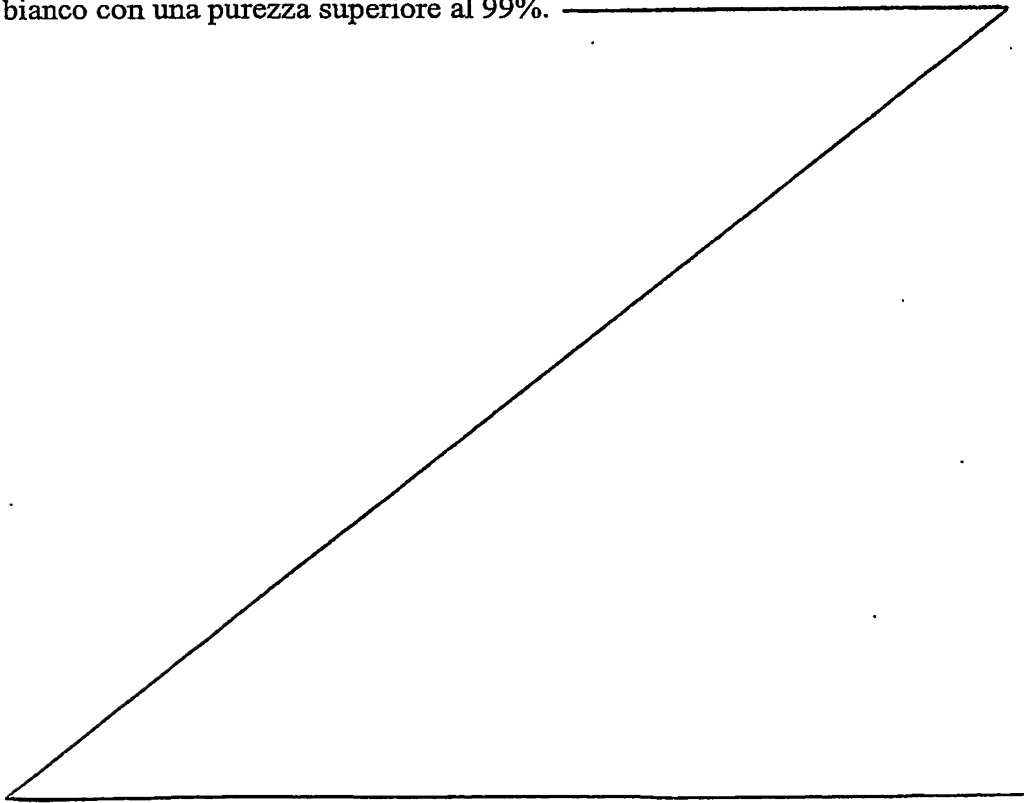
#### ESEMPIO 1

In un reattore raffreddato a -15/-20°C, si caricano Fludarabina (19,5g; 0,0683 moli) e (EtO)<sub>3</sub>PO (79,1 ml; 0,465 moli).

Mantenendo i -10/-15°C interni si gocciola in circa 1h POCl<sub>3</sub> (15,3 ml; 0,164 moli). Si mantiene in agitazione a -10/-15°C per 48h; la reazione si considera terminata quando la quantità di fludarabina, in area HPLC, è minore del 2%. Si aggiunge quindi in circa 1,5h toluene freddo (780 ml; 40 volumi) e si mantiene in agitazione sempre a -10/-15°C per 1-2h. Si filtra, lavando il pannello con toluene (20 ml). Si sospende il solido umido (circa 35 g) in H<sub>2</sub>O (40 ml) e si porta a pH=11 con NaOH 32% (circa 20 ml). La soluzione viene percolata in un becker, contenente Resina Dowex [la resina deve essere già attivata e lavata come segue: si lava con acqua demi fino a

M

che le acque di lavaggio sono incolori; si acidifica con HCl 5% (circa 200 ml) e si lava con acqua demi fino a pH neutro]. Si agita il tutto per circa 15' e si filtra su setto. Si risospende la resina in H<sub>2</sub>O (500 ml). Si lascia agitare 15' e si filtra su setto. Questa operazione viene ripetuta fino a che nel filtrato non è più presente fludarabina fosfato. Le frazioni che contengono prodotto vengono ridotte di volume mediante evaporazione sotto vuoto (alla temperatura massima di 30-35°C), fino a che comincia a precipitare il prodotto desiderato, che viene infine filtrato e seccato sotto vuoto a 60°C fino a peso costante. Si ottengono 10,1g (resa del 40%) di un solido bianco con una purezza superiore al 97,5%. E' possibile ricristallizzare questo solido come segue: si sospende in 10 volumi di acqua e si scalda a 70°C per 1h; si filtra a caldo, lavando il pannello con acetone. Si ottiene un solido bianco con una purezza superiore al 99%.



## RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione della fludarabina fosfato a partire da fludarabina comprendente i seguenti passaggi: (a) la fludarabina è fatta reagire con un trialchilfosfato a bassa catena e fosforo ossicloruro ad una temperatura inferiore a  $-5^{\circ}\text{C}$ ; (b) alla miscela così ottenuta viene aggiunto un solvente organico apolare aprotico con conseguente precipitazione della fludarabina fosfato.
2. Processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato che la fludarabina di partenza ha un contenuto di acqua misurato secondo il metodo di Karl Fischer (K.F.) non superiore allo 0,5%.
3. Processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto trialchilfosfato a bassa catena è un composto di formula  $(\text{RO})_3\text{PO}$  dove R è un radicale alchilico avente da 1 a 4 atomi di carbonio.
4. Processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto trialchilfosfato è selezionato tra trimetilfosfato e trietilfosfato, preferibilmente trietilfosfato.
5. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che detto trialchilfosfato è utilizzato in quantità compresa tra 5 e 8 moli, preferibilmente tra 6 e 7 moli per mole di fludarabina.
6. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che il fosforo ossicloruro è utilizzato in quantità compresa tra 1 e 4 moli, preferibilmente tra 2 e 3 moli per mole di fludarabina.
7. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni

caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare aprotico è un solvente idrocarburico.

8. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare aprotico è toluene.
9. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare aprotico è aggiunto ad una temperatura inferiore a  $-5^{\circ}\text{C}$ .
10. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che detto solvente organico apolare aprotico è utilizzato in quantità compresa tra 50 e 150 moli, preferibilmente in quantità compresa tra 100 e 110 moli per mole di fludarabina.
11. Processo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto di essere condotto ad una temperatura inferiore a  $-10^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente ad una temperatura compresa tra  $-10$  e  $-15^{\circ}\text{C}$ .

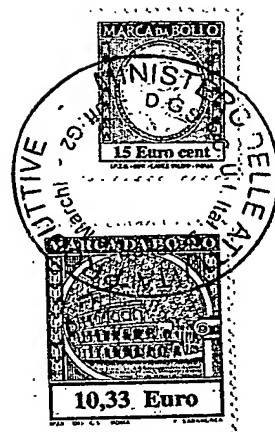
Il Mandatario

Dott. Roberto Pistolesi

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscr. Albo No.853)

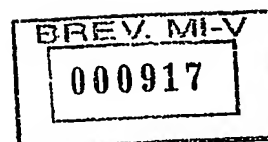
RP/ac



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

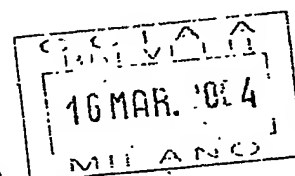


Oggetto: Domanda di annotazione del cambiamento di indirizzo della sede legale della ditta ADORKEM TECHNOLOGY SPA per la domanda italiana No. MI2003A001994 depositata il 15 Ottobre 2003 avente per titolo "Procedimento per la preparazione di fludarabina fosfato".



\*\*\*

La società ADORKEM TECHNOLOGY SPA, di nazionalità italiana, a mezzo mandatario Dr. Roberto Pistolesi della Società Dragotti & Associati Srl, con sede in Galleria San Babila 4/C, Milano, elettivamente domiciliata presso lo stesso a tutti gli effetti di legge, chiede che venga annotato il cambiamento della sede legale da Piazza Della Repubblica, 28 - 20141 Milano a Via L. Da Vinci, 28 - 24062 Costa Volpino (BG) relativo alla domanda di brevetto italiana in oggetto.



A tale scopo si allega:

- Lettera d'Incarico;
- Visura storica della Camera di Commercio Industria Artigianato Agricoltura di Milano;
- Attestazione del versamento.

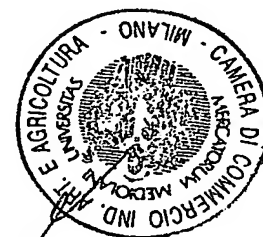
In fede.

Il Mandatario

Dr. Roberto Pistolesi

Della Dragotti & Associati Srl

(Iscr. Albo No. 853 BM)



Milano, li 16 Marzo 2004

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/011494

International filing date: 13 October 2004 (13.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI2003A001994  
Filing date: 15 October 2003 (15.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 02 March 2005 (02.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse